



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20190908 T1



HR P20190908 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 09.08.2019.

(21) Broj predmeta: P20190908T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 16.05.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/JP2014083932
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.12.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14873998.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.12.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015098853
Datum međunarodne objave: 02.07.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3088401 A1
Datum objave europske prijave patenta: 02.11.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3088401 B1
Datum objave europskog patenta: 06.03.2019.

(31) Broj prve prijave: 2013267687 (32) Datum podnošenja prve prijave: 25.12.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: JP

(73) Nositelji patenta:

Eisai R&D Management Co., Ltd., 4-6-10 Koishikawa Bunkyo-ku, 112-8088 Tokyo, JP
PRISM Pharma Co., Ltd., 4259-3, Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama-shi, 226-8510 Kanagawa, JP

(72) Izumitelji:

Satoshi Inoue, c/o Eisai Co. Ltd., Tsukuba Research Laboratories, 5-1-3 Tokodai, 300-2635 Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Yuji Yamamoto, c/o Eisai Co. Ltd., Tsukuba Research Laboratories, 5-1-3 Tokodai, 300-2635 Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Kentaro Iso, c/o Eisai Co. Ltd., Tsukuba Research Laboratories, 5-1-3 Tokodai, 300-2635 Tsukuba-shi, Ibaraki, JP

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

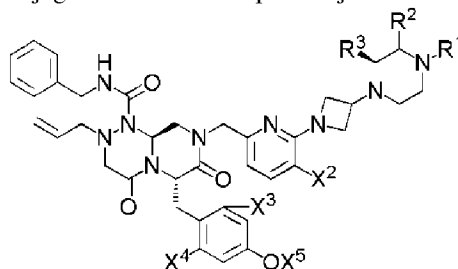
(54) Naziv izuma:

SPOJ (6S,9AS)-N-BENZIL-6-((4-HIDROKSIFENIL)METIL)-4,7-DIOKSO-8-((6-(3-(PIPERAZIN-1-IL)AZETIDIN-1-IL)PIRIDIN-2-IL)METIL)-2-(PROP-2-EN-1-IL)-OKTAHIDRO-1H-PIRAZINO(2,1-C)(1,2,4)TRIAZIN-1-KARBOKSAMIDA

HR P20190908 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj predstavljen formulom (1) ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol:



(1)

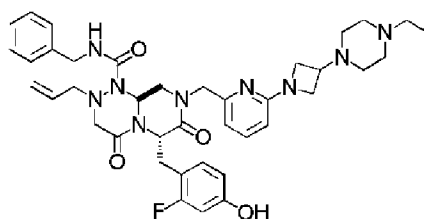
- 5 naznačen time što R^1 je skupina C_{1-6} alkil; R^2 i R^3 su isti ili međusobno različiti i svaki je vodikov atom ili skupina C_{1-6} alkil; X^2 , X^3 i X^4 su isti ili međusobno različiti i svaki je vodikov atom ili halogeni atom; i X^5 je vodikov atom ili $-P(=O)(OH)_2$.
- 10 2. Spoj ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što R^1 je metilna skupina, etilna skupina ili izopropilna skupina.
3. Spoj ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što R^2 i R^3 su isti ili međusobno različiti i svaki je vodikov atom ili metilna skupina.
4. Spoj ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što X^2 je vodikov atom ili fluorov atom.
- 15 5. Spoj ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što X^3 je vodikov atom ili fluorov atom.
6. Spoj ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što X^4 je vodikov atom ili fluorov atom.
7. Spoj ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1 naznačen time što je odabran iz niza koji čine:
- 20 (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- 25 (6S,9aS)-N-benzil-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- 30 (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- 35 (6S,9aS)-N-benzil-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- 40 (6S,9aS)-N-benzil-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- 45 (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,
- 50 (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-(((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-(((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-(((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-(((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-(((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-(((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-(((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-(((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, 4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-(((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenil dihidrogenfosfat , i, 4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-(((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenil dihidrogenfosfat .

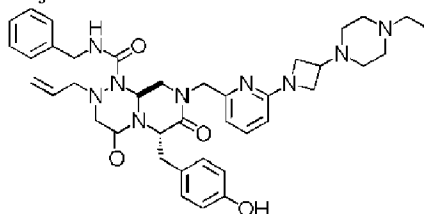
8. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1 naznačen time što je odabran iz niza koji čine:

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S, 9aS)-N-benzil-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, (6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid, 4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenil dihidrogenfosfat , i 4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenil dihidrogenfosfat .

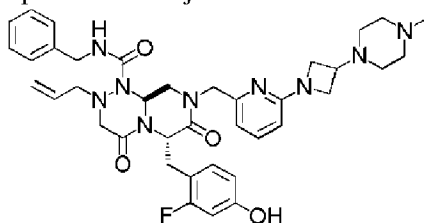
9. (6S,9aS)-N-Benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1:



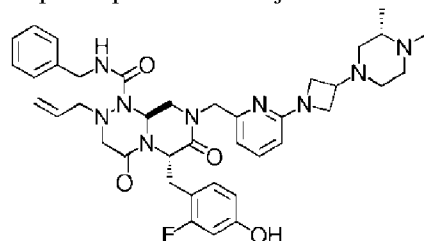
10. (6S,9aS)-N-Benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1:



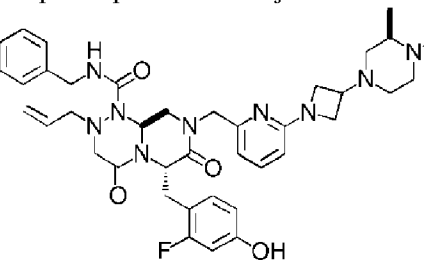
11. (6S,9aS)-N-Benzil-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1:



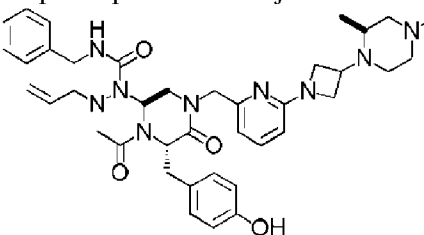
12. (6S,9aS)-N-Benzil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1:



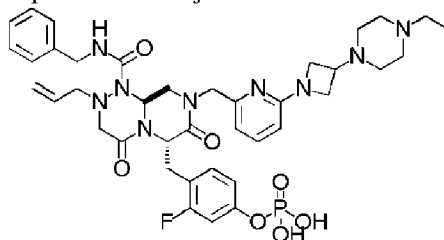
13. (6S,9aS)-N-Benzil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1:



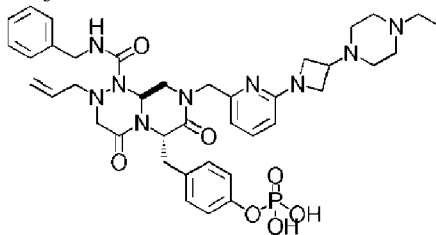
14. (6S,9aS)-N-Benzil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1:



15. 4-(((6S,9aS)-1-(Benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenil dihidrogenfosfat ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1:



- 5 16. 4-(((6S,9aS)-1-(Benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenil dihidrogenfosfat ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema patentnom zahtjevu 1:



- 10 17. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži spoj ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16.